

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1929-1930

N^o 2

SUR L'ACTION PHARMACODYNAMIQUE
DE QUELQUES AMINO-ALCOOLS
DÉRIVÉS
DE LA NORÉPHÉDRINE, DE L'ÉPHÉDRINE
ET DE L'ÉTHANOLAMINE

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris (Pharmacie)

présentée et soutenue le

1929

PAR

Madame SERGENT-MONSARRAT

JURY { MM. GORIS, *Président*.
COUTIÈRE, *Professeur*.
MASCRÉ, *Agrégé*

PARIS
LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1929

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1929-1930

N° 2

SUR L'ACTION PHARMACODYNAMIQUE
DE QUELQUES AMINO-ALCOOLS
DÉRIVÉS
DE LA NORÉPHÉDRINE, DE L'ÉPHÉDRINE
ET DE L'ÉTHANOLAMINE

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris (Pharmacie)

présentée et soutenue le

1929

PAR

Madame SERGENT-MONSARRAT

JURY

MM. GORIS, *Président.*
COUTIÈRE, *Professeur.*
MASCRÉ, *Agrégé*

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1929

Personnel de la Faculté de Pharmacie

ADMINISTRATION

MM. RADAIS, *Doyen*, O., ✱, ☉ I.
 PERROT, *Assesseur*, O. ✱, ☉ I.
 G. DURSENT, *Secrétaire*, ✱, ☉ I.

PROFESSEURS

MM. RADAIS, O. ✱, ☉ I. Cryptogamie et Microbiologie.
 BÉHAL, Membre de l'Institut, A. O. ✱, ☉ I. Chimie organique.
 PERROT, O. ✱, ☉ I. Histoire naturelle des Médicaments.
 COUTIERE, O. ✱, ☉ I. Zoologie.
 GRIMBERT, ✱, ☉ I. Chimie biologique.
 LEBEAU, O. ✱, ☉ I. Pharmacie chimique.
 DELÉPINE, O. ✱, ☉ I. Hydrologie et Hygiène.
 GUERBET, ✱, ☉ I. Toxicologie.
 BOUGAULT, ✱, ☉ I. Chimie analytique.
 GORIS, ✱, ☉ I. Pharmacie galénique.
 GUERIN, ✱, ☉ I. Botanique Générale.
 TASSILLY, ✱, ☉ I. Physique.
 DAMIENS, ✱, ☉ I. Chimie minérale.

Professeur honoraire : M. A. VILLIERS, ✱, ☉ I.

CHARGÉS DE COURS

MM. SOMMELET, ✱, ☉ I. Minéralogie.
 MARC HONNORAT, ✱, ☉ I. Législation et Déontologie pharmaceutiques
 LUTZ, ✱, ☉ I. Cryptogamie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. SOMMELET, ✱, ☉ I.
 LUTZ, ✱, ☉ I.
 LAUNOY, ✱, ☉ A.
 HÉRISSEY, O. ✱, ☉ I.
 DELABY, ✱, ☉ A.

MM. PICON, ☉ I.
 FABRE, ☉ A.
 MASCRÉ, ☉ I.
 FLEURY, ☉ I.
 BACH, ☉ I.



CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ, ✱, ☉ I. Chimie générale.
 FABRE, ☉ A. et FLEURY, ☉ I. : agrégés,
 chargés des travaux de Chimie analytique.
 SOUÈGES, ☉ I. Micrographie.
 LEROUX, ☉ I. Physique.
 DEVAL, ☉ I. Microbiologie.
 HÉRISSEY, O. ✱, ☉ I. ... }
 DELABY, ✱, ☉ A. } Agrégés chargés des
 PICON, ☉ I. } travaux généraux de chimie de 4^e année

Bibliothécaire en chef : M. BEAULIEUX, ☉ I.

A MON PÈRE

AUX MIENS

A M. GÖRIS

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

*Qui a bien voulu me faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

A MON MAITRE, M. le Professeur TIFFENEAU

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine

En témoignage de respectueuse reconnaissance.

A Mademoiselle JEANNE LÉVY

Chef de Laboratoire de Pharmacologie à la Faculté de Médecine

*Qui, par ses conseils affectueux, a su
me rendre facile ce travail que,
sans elle, je n'aurais voulu entre-
prendre.*

INTRODUCTION

Les propriétés sympathomimétiques caractéristiques de l'éphédrine se manifestant même lorsque cette substance est administrée par voie buccale, lui ont acquis une place importante dans la thérapeutique moderne où l'on utilise tour à tour son action vaso-constrictrice en oto-rhino-laryngologie et ses effets hypertenseurs dans certains états anaphylactiques ou spasmodiques notamment dans les crises d'asthme. Toutefois à côté de propriétés si remarquables, qui justifient son emploi en clinique, l'éphédrine exerce à fortes doses et même, dans certaines conditions, - à faibles doses, une action dépressive cardiaque qui n'est pas négligeable et qui limite son utilisation.

C'est précisément dans le but de découvrir de nouvelles substances douées de propriétés sympathomimétiques analogues mais de toxicité moindre, que dans ces dernières années les chimistes ont préparé par voie synthétique un certain nombre d'homologues ou d'isologues de l'éphédrine. Leur tâche fut simplifiée par le travail de Späth qui en réalisant la synthèse de l'éphédrine, fixa d'une façon certaine sa constitution.

A côté des homologues inférieurs et supérieurs de l'éphédrine, $C^6H^5 - CHOH - CH (CH^3) NHCH^3$, on prépara ceux de la noréphédrine, $C^6H^5 - CHOH - CH (CH^3) NH^2$, autre alcaloïde isolé également de l'Ephédra vulgaris.

L'examen pharmacologique de ces diverses substances montra que parmi celles-ci trois des plus simples : la phényléthanolamine $C^6H^5 - CHOH - CH^2 - NH^2$, le phényl 1, méthylamino 2, éthanol 1, $C^6H^5 - CHOH - CH^2 (NH - CH^3)$ et la norhomoéphédrine $C^6H^5 - CHOH - CH (CH^3) NH^2$ possèdent des propriétés sympathicomimétiques comparables à celle de l'éphédrine.

1° La phényléthanolamine étudiée par Barger et Dale (1), Hirose (2) et Tainter (3) se caractérise par une élévation de la pression artérielle lente et durable analogue comme importance à celle de l'éphédrine naturelle et par une toxicité qui, déterminée sur certaines espèces (rat) est comparable à celle de l'éphédrine (Tainter) et sur d'autres espèces (Alles) (4) est, soit supérieure (lapin) soit inférieure (cobaye) ;

2° Le phényl 1, méthylamino 2, éthanol 1 préparé par M. Fourneau (5) provoque chez le chien une augmentation de la pression artérielle comparable à celle de

(1) G. BARGER et H. H. DALE. — *Journal physiol.*, t. XCI, 1910, p. 19.

(2) HIROSE. — *Mitt. a. d. mediz. fak. Kaiser Univ. Tokyo*, t. XIII, 1915, p. 439.

(3) TAINTER. — *Journ. pharm. and exp. therap.*, t. XXXVI, 1929, p. 29.

(4) ALLES. — *Jour. pharm. and exp. therap.*, t. XXXII, 1927, p. 121.

(5) L'action pharmacodynamique du phénylméthylamino 2 éthanol ainsi que celle des homologues supérieurs de l'éphédrine préparés par M. Fourneau a été examinée au laboratoire de pharmacologie de la Faculté de Médecine.

l'éphédrine naturelle. Comme il s'agit d'une substance racémique il est probable que l'un des isomères optiques aurait une activité supérieure à celle de l'éphédrine ;

3° La norhomoéphédrine, préparée par M. Tiffeneau et Jeanne Lévy (1) et dont l'action pharmacodynamique a été étudiée par ces auteurs en collaboration avec M. Paul Boyer, possède une action hypertensive appréciable qui peut être comparée à celle que provoque l'éphédrine naturelle. La noréphédrine déjà étudiée par Nagai puis récemment par Chen (2) a aussi une action hypertensive importante.

Enfin très récemment Curtis (3) a étudié l'action pharmacodynamique de quelques homologues de l'éphédrine de formule générale $C^6H^3 - CHOH - CH(CH^3)N(R)R'$ possédant une fonction amine tertiaire dans lesquels R et R' sont des radicaux méthyle, éthyle, propyle et butyle. Ces substances manifestent une action hypertensive qui toutefois est moindre que celle de l'éphédrine.

A côté de ces quelques substances qui possèdent toutes, quoique à des degrés divers, une action hypertensive, les homologues supérieurs de l'éphédrine préparés par M. Fourneau $C^6H^3 - CHOH - CH(R)NH - CH^3$ dans lesquels R est un éthyle ou un propyle ainsi que

(1) M. TIFFENEAU et JEANNE LÉVY. — *C. R. Ac. Sc.*, t. CLXXXIII, 1926, p. 969.

M. TIFFENEAU, JEANNE LEVY et PAUL BOYER. — *Paris Médical*, t. XVIII, 1928, p. 533.

(2) K.-K. CHEN, CHANG-KENG WU et E. HENRIKSEN. — *The Journal of Pharm. and exp. therap.*, t. XXXVI, 1929, p. 363

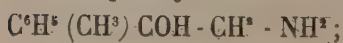
(3) CURTIS. — *Journ. pharm. and exp. Therap.*, XXXV, 1929, p. 321.

les homologues supérieurs de la noréphédrine préparés par M. Tiffeneau et Jeanne Levy $C^6H^5 \cdot CHOH \cdot CH(R) \cdot NH^+$ dans lesquels R est un propyle ou un phényle, manifestent des propriétés hypotensives et possèdent, même à faibles doses, une action dépressive sur le myocarde. Ainsi les recherches effectuées jusqu'ici montrent que si certains amino-alcools possédant une fonction alcool secondaire en α et une fonction amine primaire, secondaire ou tertiaire en β peuvent être doués de propriétés rappelant celles de l'adrénaline dont les rapproche d'ailleurs leur constitution chimique, d'autres possédant les mêmes fonctions, manifestent des actions pharmacodynamiques nettement différentes. Il n'est donc pas douteux d'après ces résultats que les différents radicaux substituant une molécule, exercent une influence prépondérante sur les propriétés physiologiques de cette molécule, comme ils agissent d'ailleurs sur ses propriétés chimiques et physiques.

Afin de préciser les rapports qui existent entre la constitution chimique et l'action pharmacodynamique dans la série de l'éphédrine nous avons examiné les propriétés cardio-vasculaires de quelques amino-alcools, dont le squelette carboné se rapproche de celui de l'éphédrine ou de la noréphédrine mais dans lesquels l'hydrogène de la fonction alcool secondaire est substitué par un méthyle ou un éthyle.

Nous avons examiné au point de vue de leur action pharmacodynamique les quatre substances suivantes :

1° Le phényl 2 aminé 1 propanol 2 :



2° Le phényl 2 amino 1 butanol 2 :



3° Le phényl 3 méthylamino 2 butanol 3 :



4° Le phényl 3 méthylamino 2 pentanol 3 :



Parmi ces quatre substances le phényl 2 amino 1 propanol 2 $\text{C}^6\text{H}_5 (\text{CH}^3) \text{COH} - \text{CH}^2 - \text{NH}^2$ seul a été reconnu doué de propriétés hypertensives qui sont comparables comme importance et comme durée à celle de l'éphédrine racémique. Cependant le mécanisme de l'action de cette substance est différent de celui de l'éphédrine car le phényl 2 amino 1 propanol 2 n'agit, comme on le montrera dans la partie expérimentale, que très faiblement sur le pneumogastrique.

Quant aux trois autres phénylaminoalcools examinés par nous, leur action est nettement différente. L'un, le phényl 2 amino 1 butanol 2, agit peu sur la pression artérielle du chien, tandis que les deux autres substances provoquent dans les mêmes conditions de l'hypotension.

A côté de l'étude pharmacodynamique des homologues de l'éphédrine et de la noréphédrine, nous avons examiné l'action cardio-vasculaire de quelques éthanolamines et propanolamines disubstitués, (1) à savoir :

(1) Ces substances ainsi que les précédentes ont été préparées au laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine (Section de Chimie) par Jeanne Lévy.

- 1° La diéthyléthanolamine $(C^2H^5)_2 COH - CH^2 NH^2$;
- 2° La dipropyléthanolamine $(C^3H^7)_2 COH - CH^2 NH^2$;
- 3° La dibenzyléthanolamine $(C^7H^7)_2 COH - CH^2 NH^2$;
- 4° La diéthylpropanolamine $(C^2H^5)_2 COH - CH (NH^2) CH^3$.

Nous avons pu constater que tandis que le premier terme étudié se caractérise par sa faible toxicité cardiaque et une action vaso-constrictive importante, les homologues supérieurs dépriment le cœur et sont d'autant plus toxiques que leur poids moléculaire est plus élevé ; quant à la diéthylpropanolamine elle manifeste, en même temps qu'une légère hypotension, une action vaso-dilatatrice,

Nous décrirons dans les chapitres qui vont suivre les techniques que nous avons utilisées dans nos essais, puis nous indiquerons l'action cardio-vasculaire de chacune des substances examinées.

CHAPITRE PREMIER

DESCRIPTION DES DIFFÉRENTES TECHNIQUES UTILISÉES

Pour étudier les actions cardio-vasculaires des huit amino-alcools ci-dessus énumérés nous avons dû utiliser un certain nombre de techniques dont la plupart sont bien connues et d'une pratique courante dans les laboratoires de pharmacodynamie. Cependant pour préciser les travaux que nous avons effectués et ne laisser subsister aucune ambiguïté nous décrirons sommairement ci-dessous les méthodes expérimentales auxquelles nous avons eu recours.

I. — Expériences effectuées sur le chien

Nous avons toujours opéré sur le chien anesthésié au moyen d'une injection intra-veineuse de chloralose pratiquée dans la veine saphène externe préalablement dénudée et dans laquelle on a introduit une canule munie d'un mandrin. On injecte à l'aide de cette canule

à raison de 12 centigr. par kilo d'animal une solution à 1/100 de chloralose dans le sérum physiologique.

L'animal s'endort aussitôt profondément et on peut alors commencer l'expérimentation.

1° Enregistrement de la pression artérielle du chien

Nous avons enregistré les variations de la pression carotidienne chez le chien anesthésié. On dénude la carotide sur une longueur de 3 cm. environ et on la met en rapport au moyen d'une canule de verre stérilisée reliée par un tuyau de caoutchouc rempli d'un liquide anticoagulant avec un manomètre de Ludwig. Les variations de la pression carotidienne sont transmises à un style qui les inscrit sur un cylindre enregistreur.

En même temps que la pression carotidienne on enregistre le temps à l'aide d'un chronographe de Jacquet.

Le liquide anticoagulant employé a la composition suivante :

Sulfate de soude cristallisé : 100 gr.

Sulfate de magnésium cristallisé 100 gr.

Eau distillée : 800 cm³.

2° Enregistrement des mouvements du cœur par la méthode dite de suspension.

Nous avons utilisé le chien anesthésié et nous avons opéré comme il suit : l'animal est soumis tout d'abord à la respiration artificielle. La trachée mise à nu est sectionnée et on y introduit une canule trachéale qui

la met en rapport avec un soufflet électrique dont on peut facilement régler le débit d'air. On pratique alors une thoracotomie médiane. Après avoir placé entre les côtes un écarteur, on incise longitudinalement le péricarde et on en fixe les bords aux deux branches de l'écarteur. Puis, à l'aide d'érignes, on relie respectivement par deux fils le ventricule droit et la pointe de l'auricule droit au levier des deux tambours manipulateurs, reliés eux-mêmes par l'intermédiaire d'un tube de caoutchouc à deux tambours inscripteurs.

3° Enregistrement des variations du volume du rein.

Nous avons enregistré les variations du volume rénal à l'aide de l'oncographe de Roy, appareil composé de deux capsules métalliques fermées à une extrémité par une membrane de caoutchouc. On place l'oncographe de façon à entourer un des reins qui est atteint soit par la voie intestinale, soit par la voie lombaire. L'oncographe de Roy est relié à l'aide d'un tube de caoutchouc avec un tambour inscripteur muni d'un style qui inscrit les variations de volume sur un cylindre enregistreur.

4° Enregistrement du rythme respiratoire.

Pour enregistrer le rythme respiratoire nous avons utilisé le pneumographe de Marey. Cet appareil est constitué par deux ampoules fermées par une membrane de caoutchouc. Il est fixé au moyen de liens au

thorax de l'animal. Les variations de volume sont transmises par un tube de caoutchouc à un tambour inscripteur muni d'un style qui les inscrit sur un cylindre enregistreur.

II. — **Expériences effectuées sur le cobaye**

Pour préciser l'action vaso-motrice des substances à examiner nous avons étudié leur action sur les vaisseaux des pattes postérieures de cobaye. Nous avons employé dans ces essais le dispositif utilisé par Mlle Jeanne Lévy (1). L'animal est décapité. On incise tout d'abord la peau du cobaye horizontalement entre les deux pattes antérieures puis la peau et la paroi, de part et d'autre latéralement à 2 cm. de la ligne médiane jusqu'aux membres postérieurs, assez largement pour pouvoir rabattre un lambeau et atteindre facilement la masse intestinale de l'animal dont on se débarrasse. Les veines rénales très fragiles sont liées avec précaution, l'aorte abdominale et la veine abdominale sont isolées. On introduit dans ces deux vaisseaux deux fines canules métalliques munies d'un embout, de telle sorte que l'on relie d'une part la canule placée dans l'aorte au réservoir contenant le liquide de Locke et d'autre part la canule fixée dans la veine abdominale à un tube de verre duquel s'écoulent les gouttes de Locke perfusé. Le liquide de perfusion utilisé est préparé extemporanément en ajou-

(1) Jeanne Lévy (expériences inédites).

tant à 900 cm³ d'eau distillée 95 cm³ de la solution I
5 cm³ de la solution II et 1 gr. de glucose anhydre.
La composition de ces deux solutions est donnée ci-
dessous :

Solution I

Chlorure de sodium	180
Chlorure de potassium	4
Bicarbonate de soude	4
Eau distillée	1900

Solution II

Chlorure de calcium fondu.	24
Eau distillée.	500

Le réservoir contenant le liquide de perfusion est
placé dans un thermostat dont la température est main-
tenue constante à 41-42° grâce à un régulateur de to-
luène. Le réservoir communique d'une part par un
tube de verre avec un dispositif fournissant une pres-
sion d'air qui est maintenue constante pendant la du-
rée d'une expérience et d'autre part, par une seconde
tubulure avec la canule placée dans l'aorte abdominale
du cobaye. Un manomètre à mercure et un thermomè-
tre placé sur le trajet du liquide de perfusion permet
de contrôler à chaque instant la pression sous laquelle
il s'écoule et sa température.

Lorsque la perfusion est établie, le liquide pénètre
dans l'aorte abdominale, circule dans les pattes posté-
rieures du cobaye, et s'écoule par la veine abdominale.

Chaque goutte tombe sur un petit plateau de clinquant fixé sur le levier d'un tambour manipulateur relié à un tambour inscripteur. Le style de ce dernier inscrit chaque goutte perfusée sur un cylindre enregistreur. La vitesse avec laquelle tourne le cylindre enregistreur est donnée par l'inscription du temps en secondes au moyen d'un chronographe de Jacquet.

Le produit dont on désire examiner l'action est mis en solution dans le liquide de Locke et cette solution est placée dans le thermostat de telle sorte qu'elle soit maintenue à la même température que le liquide perfusé. On injecte 1 à 2 cm³ de cette solution dans le tube de caoutchouc relié à la canule placée dans l'aorte abdominale au moyen d'une seringue munie d'une fine aiguille.

Il est également possible à l'aide d'un flacon placé dans le thermostat de perfuser lentement dans les vaisseaux du cobaye une solution diluée d'une substance quelconque.

III. — **Expériences effectuées sur la souris**

Nous avons utilisé la souris blanche pour déterminer la toxicité de quelques substances. Nous avons toujours injecté nos produits par voie intramusculaire dans la cuisse de l'animal immobilisé.

IV. — Expériences effectuées sur la grenouille

Nous avons étudié l'action des substances sur le cœur in situ, sur le cœur isolé et perfusé et sur les vaisseaux des pattes postérieures de grenouille.

1^o Enregistrement des mouvements du cœur de grenouille in situ au moyen de l'appareil de Richaud-Pezzy.

Après avoir détruit le cerveau et la moelle de la grenouille, on la fixe sur une planche à dissection puis on incise la peau et la paroi juste en dessous de l'appendice xyphoïde et on enlève un plastron sternal, le plus petit possible, mais suffisant pour que l'on puisse atteindre le cœur sans le léser. Ayant incisé soigneusement le péricarde on saisit la pointe du cœur avec une petite érigne qui par l'intermédiaire d'un fil glissant sur une poulie, transmet à un style les contractions du ventricule. Ce style inscrit les mouvements du cœur sur un cylindre enregistreur.

2^o Enregistrement des mouvements du cœur de grenouille isolé et perfusé par la méthode de Straub (1).

Cette méthode consiste à introduire une canule dans l'aorte et à la faire pénétrer jusque dans le ventricule du cœur de grenouille. La grenouille est décapitée et la moelle est détruite. Puis on incise la peau et on

(1) SRAUB. — *Biochim. Zeit.*, t. XXVIII, 1910, p. 394. FUEHNER, *Nachweis und bestim.*, v. Giften, Urban et Schwarzenburg, 1923, p. 188.

coupe un plastron sternal assez grand pour pouvoir atteindre le cœur. On incise alors le péricarde et on dénude l'aorte sous laquelle on passe un fil de soie qui servira à fixer la canule dans l'aorte. L'aorte est cathétérisée et on y introduit une canule remplie d'une solution de Ringer-Locke que l'on fait pénétrer très doucement jusque dans le ventricule. On lie alors la canule pour la fixer dans le ventricule. Chaque mouvement du cœur est communiqué au liquide de Ringer. On isole le cœur après avoir lié la veine cave aussi loin que possible du sinus et on met la pointe du cœur en communication avec un léger style qui inscrit les mouvements du cœur sur un cylindre enregistreur.

Après un certain temps, on remplace le liquide de Ringer contenu dans la canule par la solution du produit dont on examine l'action.

Dans certain cas il ne nous a pas été possible de faire pénétrer la canule jusque dans le ventricule et nous avons fixé l'extrémité inférieure de la canule dans l'oreillette.

Le liquide de Ringer que nous avons utilisé dans ces essais est préparé extemporanément en ajoutant à 900 cm³ d'eau distillée 95 cm³ de la solution I et 5 cm³ de la solution II. La composition des deux solutions est donnée ci-dessous :

Solution I

Chlorure de sodium	65 gr.
Chlorure de potassium	1 gr. 4
Chlorure de calcium	1 gr. 2
Phosphate de soude	0 gr. 10
Eau distillée.	950 cm ³

Solution II

Bicarbonate de soude. 30 gr.
H²O 500 cm³

3° Perfusion des pattes postérieures de grenouille par la méthode de Trendelenburg-Laewen.

Après avoir décapité la grenouille et avoir détruit sa moelle, on la fixe sur une planchette à dissection. On incise horizontalement la peau entre les deux pattes supérieures puis on incise verticalement la paroi de part et d'autre à 2 cm. de la ligne médiane, de telle sorte que le lambeau situé au-dessous du sternum soit rectangulaire et puisse être facilement rabattu sur les membres postérieurs.

On enlève avec précaution la masse intestinale et les organes génitaux puis on lie les deux veines cardinales que l'on distingue facilement. L'aorte abdominale est isolée avec précaution. On introduit dans l'aorte incisée une petite canule métallique très fine portant un embout que l'on met en communication avec le flacon contenant la solution de Ringer au moyen d'un tube de caoutchouc. Sur le lambeau rabattu, on découvre la veine abdominale dans laquelle on introduit une fine canule de verre.

Lorsque la perfusion est établie, le liquide de Ringer pénètre dans l'aorte, circule dans les pattes posté-

(1) TRENDLENBURG. — *Archiv. f. exp. Pharm. u. Path.*, LXIII (1910) p. 168 ; LAEWEN — *Arch. exp. Pharm. und Path.* 51 (1904) p. 416.

rieures de la grenouille; et s'écoule par la veine abdominale. Chaque goutte tombe sur un petit plateau situé sur le levier d'un tambour manipulateur qui communique au moyen d'un tube de caoutchouc avec un tambour inscripteur : le style de ce dernier inscrit chaque goutte sur un tambour enregistreur.

Le réservoir de Ringer-Locke est placé à environ un mètre au dessus de la table d'expérience. La solution s'écoule avec une vitesse constante grâce à un dispositif particulier. Le produit dont on désire étudier l'action est injecté par une aiguille fixée dans le tube de caoutchouc reliant le réservoir à la canule aortique. Les premières expériences ont été effectuées comme il vient d'être décrit ci-dessus ; dans la suite nous avons opéré un peu différemment et nous donnons ici les modifications que nous avons apportées à la technique classique. Afin d'obtenir un débit plus rapide du liquide de Ringer nous avons eu recours au procédé décrit ci-dessus pour la perfusion des pattes postérieures du cobaye. Nous avons placé le Ringer dans un réservoir d'où il s'écoule goutte à goutte sous l'influence d'une pression d'air maintenue constante et mesurée à l'aide d'un manomètre à mercure.

CHAPITRE II

PHÉNYL' PROPANOL' AMINE¹



La phényl 2 propanol 2 amine 1 a été obtenue par action de l'iodure de magnésium méthyle sur le chlorhydrate d'amino acétophénone $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO-CH}_2\text{-NH}_2 \text{HCl}$.

On isole facilement dans cette réaction le chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1 qui cristallise dans un mélange d'alcool et d'éther anhydre en fines aiguilles blanches fusibles à 150-152°. C'est ce chlorhydrate que nous avons utilisé dans nos essais pharmacodynamiques. Nous avons successivement étudié son action sur les appareils cardio-vasculaire et respiratoire de quelques animaux homéothermes ou hétérothermes.

Action cardio-vasculaire

Nous avons effectué nos expériences soit sur le chien, sur lequel nous avons suivi d'une part les variations de la pression artérielle, et d'autre part les modifications

du rythme cardiaque (cœur in situ) soit sur la grenouille (cœur isolé ou in situ) soit enfin sur les vaisseaux des pattes postérieures du cobaye.

La phényl 2-propanol 2-amine 1 se caractérise au point de vue pharmacodynamique par l'hypertension qu'elle produit chez le chien par injection intraveineuse. Cette élévation de la pression artérielle se rapproche de celle qu'on obtient avec l'éphédrine racémique ou éphétonine ; elle est un peu moins importante que celle produite par l'éphédrine naturelle (1). Notons, de plus, que l'action de la phényl 2-propanol 2-amine 1 sur les pneumogastriques est très faible, donc beaucoup moins importante que celle que provoque l'éphédrine.

1) Action de la pression artérielle.

Nous avons effectué tous nos essais comme nous l'avons énoncé ci-dessus, sur le chien préalablement anesthésié, au moyen de chloralose et nous avons injecté les produits à examiner par la voie intra-veineuse.

Les effets obtenus sont différents suivant qu'on injecte soit d'une part des doses moyennes (environ un centigramme par kilo) injectées d'emblée ou des doses faibles (1 à 2 mmg. par kilo) répétées un certain nombre de fois de suite, soit d'autre part des doses moyennes répétées sans long intervalle d'attente.

(1) On sait d'après les expériences de Launoy et Nicolle (C. R. Soc. Biol. t. C, p. 337 (1929) que l'éphédrine lévogyre naturelle ou de synthèse détermine une hypertension double de celle qui est obtenue avec l'éphédrine racémique de synthèse.

C'est l'action de ces différentes doses sur la pression artérielle du chien que nous décrirons en détail ci-après.

a) *Effets des doses faibles répétées.* — Après injection de faibles doses de 1 à 2 mmg. par kilo de phényl 2 propanol 2 amine 1 on observe une élévation progressive et relativement assez rapide de la pression artérielle qui se caractérise par sa durée. L'action de ce produit comparable à celle de l'éphédrine en diffère cependant par certains points que nous allons développer.

L'action du chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1 se différencie de celle de l'éphédrine non seulement dans son intensité mais aussi dans sa qualité. En effet, tandis que l'action hypertensive de l'éphédrine, qui est d'ailleurs toujours accompagnée d'un ralentissement très marqué des pulsations carotidiennes et d'une augmentation considérable de leur amplitude, est attribuée par la plupart des auteurs à une excitation secondaire du pneumogastrique, l'action vagale du chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1 est très faible et ne peut être mise en évidence dans l'étude de l'action de cette substance sur la pression artérielle du chien. La double vagotomie cervicale ou la paralysie des vagues au moyen d'atropine ne modifie nullement le tracé de la pression artérielle. Cependant, comme nous le verrons dans le paragraphe qui traite de l'action du chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1 sur l'appareil cardiaque, l'action vagale de cette substance, d'ailleurs peu importante, peut cependant être mise en évidence.

D'autre part, si comme l'éphédrine, le chlorhydrate

de phényl 2 propanol 2 amine 1 provoque une hypertension durable, son action est plus faible que celle de l'éphédrine naturelle puisque tandis que 3 mmg. d'éphédrine par kilo élèvent la pression de 12 à 24 cm de Hg pendant vingt quatre minutes vingt secondes (Chen), 2 mmg. par kilo de la substance étudiée par nous provoquent seulement une hypertension d'environ 4 à 6 cm. de Hg. pendant 16 minutes et que 5 mmg. par kilo élèvent la pression artérielle du chien de 8 cm. pendant 20 minutes.

Expérience n° 1. — Chien ♂ de 6 kg. 7 ayant reçu 12 centig. de chloralose par kilo, pression carotidienne de 12 centimètres de Hg. Une injection de 1 mmg par kilo de chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1 produit une élévation de la pression qui atteint 13 cm. de Hg en 2 minutes. Une deuxième injection de 2 mmg. par kilo produit une nouvelle élévation de la pression artérielle qui atteint 14 cm. de Hg. La pression se maintient au dessus de la normale pendant plus de 10 minutes. Sans attendre que la pression revienne à son niveau primitif une nouvelle injection intraveineuse de 2 mmg. par kilo est pratiquée, la pression se maintient alors à 15 1/2 pendant plus de 16 minutes.

A ce moment le chien reçoit 1 mmg. de sulfate d'atropine. Une nouvelle injection de 2 mmg. par kilo de l' amino alcool élève la pression à 18 cm. de Hg. et après une injection de 5 mmg. la pression s'élève à 20 cm. de Hg.

Expérience n° 2. — (Voir Fig. 1). Chien ♂ de 14 kg. 5 ayant reçu 12 centig. de chloralose par kilo, pression carotidienne 16,161/2 cm. de Hg. 106 pulsations carotidiennes par minute, 16 respirations par minute. Une première injection intraveineuse de 6 cm³ de chlorhydrate d'adrénaline à 1/100.000

produit une hypertension notable avec augmentation des pulsations carotidiennes et ralentissement du rythme. Une

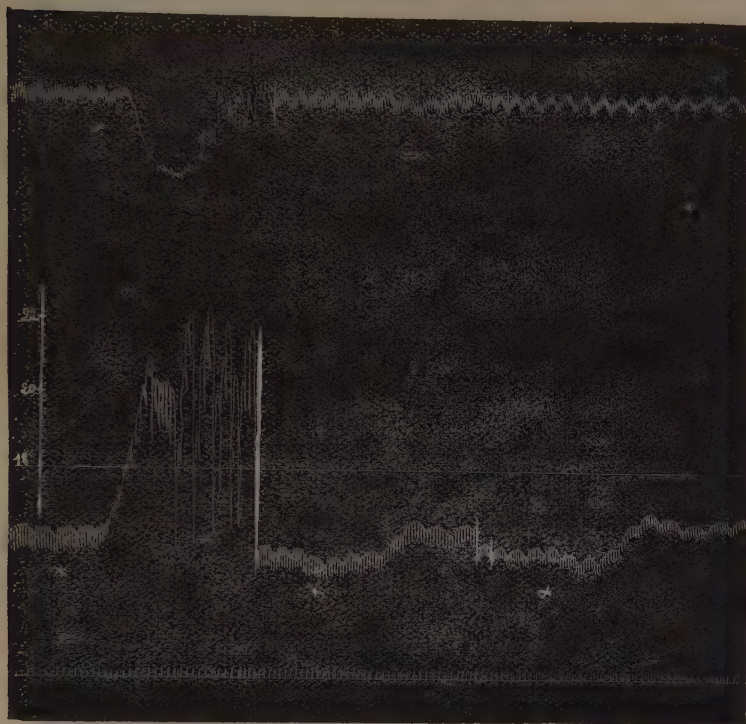


FIG. 1. — *Action du chlorhydrate de phényl-2-propanol-2-amine-1 sur la pression artérielle du chien.*

Chien 14 kg. 5. De haut en bas, tracé oncographique rénal, pression carotidienne et temps en seconde.

En X injections intraveineuses successives de 6 cm³ de chlorhydrate d'adrénaline à 1/100.000 de 0 mmg. 5 et de 1 mmg. de chlorhydrate de phényl-2-propanol-2-amine-1 par kilo.

injection de 0 mg. 5 par kilo de chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1 produit une légère élévation de la pression comme le montre la figure 1, de même l'injection de

1 mmg. par kilo élève la pression artérielle de 1 cm³ de Hg. Cette élévation se prolonge pendant 10 minutes. Après une nouvelle injection de 2 mmg. par kilo on observe une hypertension de 3 à 4 cm de Hg, le nombre des pulsations est légèrement augmenté : 118 au lieu de 106 ; enfin, le rythme respiratoire est diminué, on note 14 respirations à la minute.

Le chien reçoit à ce moment 1 mmg. de sulfate d'atropine. Une nouvelle dose de 2 mmg. puis de 5 mmg. provoque une élévation de la pression artérielle qui atteint 20-20 1/2 cm. de Hg. Cette élévation de la pression artérielle est à peu près égale à celle que provoque chez le même chien une injection de 6 cm³ d'adrénaline à 1/100.000.

Expérience n° 3. — Chien ♂ de 7 kg 7 ayant reçu 12 centigrammes de chloralose par kilo et 1 mmg. de sulfate d'atropine pression carotidienne de 13-13 1/2 cm de Hg. Deux injections intraveineuses de 2 mmg. par kilo de chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1 faites en deux fois à une distance de 30 secondes d'intervalle produisent une hypertension de 5 cm. de Hg. à peu près égale à celle que produit sur le même animal une injection intraveineuse de 8 cm³ d'une solution d'adrénaline à 1/100 000.

b) *Effets des doses moyennes répétées.* — Si on répète de dix en dix minutes des doses de 2 à 5 mmg. de phényl 2 propanol 2 amine 1 on constate comme avec l'éphédrine qu'après avoir injecté une certaine quantité de substance l'effet hypertenseur diminue d'intensité et que même un effet hypotenseur peut lui succéder.

La phényl 2 propanol 2 amine 1 agit donc comme l'éphédrine. Comme avec l'alcaloïde de l'éphédra vulgaris d'ailleurs, l'effet hypotenseur ne se produit qu'après

avoir injecté une certaine quantité de substance variant de 15 à 50 mmg. par kilo d'animal.

Expérience n° 4. — Reprenons l'essai décrit ci-dessus (expérience 1). Après avoir injecté à l'animal par petites doses répétées 15 centigrammes de chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1 une nouvelle injection de 1 centig. provoque d'abord une chute de la pression de 4 cm. de Hg. qui est suivie d'une nouvelle augmentation rapide de la pression qui atteint ensuite rapidement son niveau primitif.

Expérience n° 5. — Chien ♂ de 5 kg. 5 ayant reçu 12 centigrammes de chloralose par kilog et 1 mmg. de sulfate d'atropine, pression carotidienne de 6 cm. de Hg. Des injections successives de chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1 sont faites de telle sorte que l'animal en reçoit 2 cg. 5 par kilo. Une injection massive de 3cg. par kilo provoque une légère baisse de la pression artérielle qui atteint ensuite rapidement son niveau primitif.

2) Action cardiaque.

Cette étude a été effectuée successivement d'une part sur le cœur du chien, par la méthode de suspension et d'autre part sur le cœur de grenouille in situ ou isolé et perfusé par la canule de Straub.

a) *Action sur le cœur de chien.* — Comme nous l'avons énoncé ci dessus cette étude a été effectuée par la méthode de suspension sur le cœur in situ chez le chien ayant reçu du chloralose et soumis à la respiration artificielle. L'action du chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1 sur le cœur a permis de mettre en évidence d'une part son action vagale non décelable par l'étude

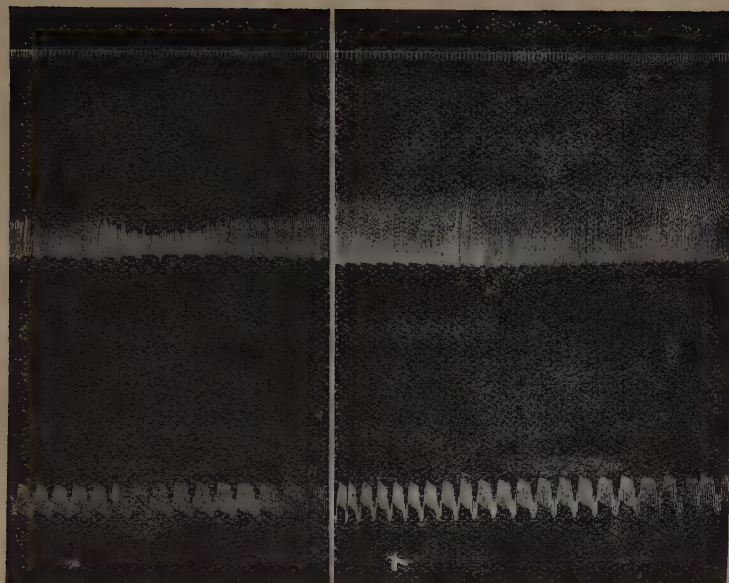
des variations de la pression artérielle et d'autre part, à fortes doses son action sur le myocarde.

Chez le chien n'ayant pas reçu d'atropine les faibles doses de 1 et de 2 mmg, par kilo ralentissent le rythme cardiaque et diminuent d'une façon notoire l'amplitude de l'oreillette. Au contraire après avoir reçu une quantité suffisante de sulfate d'atropine pour paralyser le pneumogastrique le chlorhydrate de phényl 2 propanol 2 amine 1 agit en augmentant nettement l'amplitude de l'oreillette. Les doses donnant une légère hypotension diminuent légèrement à la fois l'amplitude auriculaire et ventriculaire et la fréquence cardiaque.

Expérience n° 6 (Voir tracé 2 et 3). — Chien ♂ de 5 kg. 5 ayant reçu 12 centigrammes par kilo, de chloralose, thoracotomie, respiration artificielle ; fréquence cardiaque 150 à la minute. Une injection de 2 mmg. par kilo de chlorhydrate de phényl 2, propanol 2, amine 1 produit une diminution de l'amplitude de l'oreillette, alors que l'amplitude du ventricule ne subit pas de variations appréciables. Il se produit en même temps une diminution de la fréquence cardiaque qui passe à 102 par minute (Voir tracé n° 2).

Le chien reçoit 1 mmg. de sulfate d'atropine, puis on lui injecte 1 mmg. par kilo de chlorhydrate de phényl 2, propanol 2, amine 1 ; l'amplitude de l'oreillette est augmentée, et cette augmentation de l'amplitude se prolonge un certain temps (Voir tracé n° 3).

Après avoir injecté au même chien, par petites doses 2 cg. 5 par kilo d' amino alcool on injecte une dose massive de 3 cg. qui diminue légèrement l'amplitude auriculaire et ventriculaire de l'animal.



2

3

FIG. 2 et 3. — *Action du chlorhydrate de phényl-2-propanol-2-amine-1 sur le cœur in situ.*

Chien 5 kg. 2. De haut en bas, temps en secondes tracé auriculaire et ventriculaire.

(2) En X injection intra-veineuse de 2 mmg. par kilo de chlorhydrate de phényl-2-propanol-2-amine-1.

L'animal reçoit 1 mmg de sulfate d'atropine.

(3) En X injection intra-veineuse de 1 mmg. par kilo de chlorhydrate de phényl-2-propanol-2-amine-1.

b) *Action sur le cœur de grenouille* — Nous avons étudié l'action du chlorhydrate de phényl 2, propanol 2, amine 1 sur l'oreillette du cœur de grenouille perfusé par la méthode de Straub.

Nous avons utilisé pour la perfusion une solution à 1/100 et nous avons constaté qu'à cette dose cette substance agit sur le cœur de grenouille en produisant une

diminution progressive de l'amplitude en même temps qu'une augmentation du rythme qui se maintient constant jusqu'à la mort.

Expérience n° 7 (Voir fig. 4). — Le cœur de grenouille a été isolé et préparé comme il a été dit ci-dessus. On utilise une solution de chlorhydrate de phényl 2, propanol 2, amine 1 au 1/100 préparé en dissolvant le chlorhydrate d'aminoolcool dans une solution de Ringer.

Au début de l'expérience le rythme cardiaque était de 22 contractions à la minute. Après la perfusion d'une solution à 1 % on observe en même temps qu'une diminution progressive de l'amplitude une augmentation du rythme. Nous avons résumé dans le Tableau n° 1 les résultats obtenus dans cet essai.

TABLEAU N° 1

Temps	Fréquence cardiaque
0	22
10	24
24	27
47	37
68	37

3. — Action vaso-motrice.

Nous avons étudié l'action vaso-motrice du chlorhydrate de phényl 2, propanol 2, amine 1, d'une part en enregistrant les variations de volume du rein et d'autre part en étudiant l'action de cette substance sur les vaisseaux des pattes postérieures du cobaye.

a) *Action vaso-motrice rénale.* — L'action vaso-motrice rénale a été étudiée par pléthysmographie in situ. Nous avons constaté que le chlorhydrate de phényl 2, propa-

nol 2, amine 1 n'a aucune action sur le volume du rein aux doses de 1 à 2 cg. par kilo (Voir fig. 1).



FIG. 4. — Action du chlorhydrate de phényl-2-propanol-2-amine-1 sur le cœur isolé de grenouille.

De bas en haut, temps en secondes, tracé des pulsations cardiaques. 1^{re} ligne normal. En X perfusion de 1 cm³ d'une solution à 1/100, 2^e ligne même cœur après 18 minutes, 3^e ligne même cœur après 46 minutes, 4^e ligne même cœur après 68 minutes.

b) *Perfusion des pattes postérieures du cobaye.* — Nous avons opéré suivant la technique décrite dans le chapitre premier.

Le chlorhydrate de phényl 2, propanol 2, amine 1 a une action vaso-constrictrice extrêmement faible et passagère comme le montrent les résultats obtenus dans l'expérience ci-dessous décrite.

Expérience n° 8. — Cobaye ♂ 940 gr. La pression sous laquelle se fait la perfusion est de 4 cm. de Hg. La température du Ringer perfusé est de 41°. Dans le tableau 2 se trouvent résumés les résultats que nous avons obtenus.

TABLEAU N° 2.

Perfusion du chlorhydrate de phényl-2-propanol-2- amine-1	Temps en minutes	Nombre de gouttes de Ringer perfusées par minute
Normal	0	64
1 cm ³ à 1 %	1	64
	2	62
	3	58
1 cm ³ à 1 %	4	59
	5-6	57
	7	59
	8-9	62
2 cm ³ à 1 %	10	56
	11	50
	12	49
	13	50
	14	52

CHAPITRE III

PHÉNYL 2, BUTANOL 2, AMINE 1



La phényl 2, butanol 2, amine 1 a été obtenue par action du bromure de magnésium éthyle sur le chlorhydrate d'amino-acétophénone $\text{C}^6\text{H}^5\text{-CO-CH}^2\text{-NH}^2$, HCl. On isole facilement le chlorhydrate de phényl 2, butanol 2, amine 1, qui cristallise en aiguilles dans un mélange d'alcool absolu et d'éther anhydre. C'est ce chlorhydrate qui est fusible à 184-186° que nous avons utilisé dans nos essais pharmacodynamiques. Nous avons étudié cette substance au point de vue de son action cardio-vasculaire sur le chien et la grenouille.

Action cardio-vasculaire

Nous avons étudié l'action cardio-vasculaire de cette substance sur la pression artérielle du chien, sur le cœur de la grenouille in situ ou perfusé par la méthode de Straub.

Cette substance se caractérise par sa faible action sur la pression artérielle aux petites doses et par l'hypotension qu'elle provoque aux doses plus élevées. Comme son homologue inférieur elle déprime le myocarde aux doses de 1 à 2 cg. par kilo.

1° ACTION SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE. — Les faibles doses de 1 mmg. à 10 mmg. par kilo de chlorhydrate de phényl 2, butanol 2, amine I ne provoquent aucune élévation de la pression artérielle. Des doses plus élevées de 20 à 70 mmg. par kilo fournissent une très légère hypotension qui est suivie d'une légère hypertension de 1 à 2 cm. de Hg. L'amplitude des pulsations carotidiennes légèrement augmentée chez l'animal à vagues intacts, n'est pas modifiée chez un animal dont les pneumogastriques sont paralysés par l'atropine.

Expérience n° 9. — Chien de 5 k. 7 ayant reçu 12 cg. de chloralose par kilo; pression carotidienne 9 cm. de Hg., pulsations cardiaques 89 à la minute, respirations 6 à la minute. Une injection intraveineuse de 1 cg. par kilo de chlorhydrate de phényl 2, butanol 2, amine 1 ne donne lieu à aucun phénomène cardio-vasculaire; une nouvelle injection de 3 cg. par kilo de la même substance produit une légère hypotension de 2 cm. de Hg. à laquelle fait suite une hypertension qui élève la pression artérielle à 11 cm. de Hg. Les pulsations carotidiennes sont un peu augmentées d'amplitude, et légèrement ralenties, 63 par minute, le nombre de respirations reste constant. On injecte à l'animal 1 mmg. de sulfate d'atropine. Une injection intraveineuse de 2 cg. par kilo d'amino-alcool provoque une hypotension de 1/2 cm. de Hg. sans modification de l'amplitude des pulsations carotidiennes.

2° ACTION CARDIAQUE. — Cette étude a été effectuée sur le cœur du chien et le cœur de grenouille *in situ* ou isolé et perfusé par la méthode de Straub.

a) *Action sur le cœur du chien.* — Nous avons observé un important ralentissement de la fréquence cardiaque en même temps qu'une légère diminution des contractions auriculaires et ventriculaires, aux doses de 2 cg. par kilog.

b) *Action sur le cœur de grenouille in situ.* — Le chlorhydrate de phényl 2, butanol 2, amine 1 agit sur le cœur *in situ* de grenouille en augmentant l'amplitude et en diminuant la fréquence des pulsations cardiaques.

Expérience n° 10. — Nous avons constaté que l'injection de 4 cg. de la substance étudiée dans les sacs lymphatiques dorsaux a sur le cœur de grenouille une action qui se manifeste 7 minutes après l'injection. L'amplitude des mouvements du cœur est triple de celle du début de l'expérience (14 mm.) le rythme cardiaque diminue progressivement, le nombre des pulsations varie de 28 à 21 par minute. A la quatorzième minute on applique sur le cœur un tampon de coton imbibé d'une solution à 2 %, l'amplitude des pulsations augmente encore (15 mm.) tandis que le rythme diminue et que le nombre de pulsations cardiaques est de 15 par minute. Le cœur bat encore très longtemps après cette application (plus de 8 heures).

b) *Action sur le cœur de grenouille perfusé par la méthode de Straub.* — Nous avons perfusé l'oreillette du cœur de grenouille avec une solution de chlorhydrate de phényl 2, butanol 2, amine 1 à 1 % dissous dans du Ringer. Cette substance, à cette dilution, régularise les

battements du cœur de grenouille sans modifier au début de l'expérience l'amplitude ni le rythme des pulsations cardiaques.

Expérience n° 11. — On a expérimenté un cœur de grenouille arythmique. Chaque groupe de 8 pulsations est séparé par une période de repos. Après perfusion de 1 cm³ d'une solution à 1/100 on observe des groupes de 3, 4 pulsations séparés par une période de repos, puis après 2 minutes le cœur bat régulièrement pendant 1. heure. Au bout



FIG. 5. — Action du chlorhydrate de phényl-2-butanol-2-amine-1 sur le cœur de grenouille perfusé.

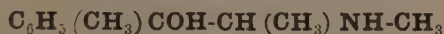
De haut en bas, temps en secondes, mouvements du cœur. En X injection de 1 cm³ d'une solution de chlorhydrate de phényl-2-butanol-2-amine-1 à 1/100.

dé ce temps, il y a de nouveau un arrêt momentané puis le cœur recommence à battre normalement pendant plus de 7 heures (Voir fig. 5).

3° ACTION VASO-MOTRICE RÉNALE. — L'action vaso-motrice rénale a été étudiée par pléthysmographie in situ. Nous avons constaté qu'aux doses de 1 à 2 cg. par kilo une très légère vaso-dilatation, d'ailleurs passagère, se manifeste.

CHAPITRE IV

PHÉNYL 3, MÉTHYLAMINO 2, BUTANOL 3



Le phényl 3, méthylamino 2, butanol 3, a été obtenu par action de l'iodure de magnésium méthyle sur le chlorhydrate d'éphédronne $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO-CH} (\text{CH}_3)\text{-NH-CH}_3$, HCl. On isole facilement dans cette réaction le chlorhydrate de phényl 3, méthylamino 2, butanol 3, qui cristallise dans un mélange d'alcool absolu et d'éther anhydre en aiguilles fusibles à 245-248°. C'est ce chlorhydrate que nous avons utilisé dans nos expériences pharmacodynamiques sur le chien et la grenouille.

Action cardio-vasculaire

Nous avons étudié l'action cardio-vasculaire du chlorhydrate de phényl 3, méthylamino 2, butanol 3, sur la pression artérielle du chien, sur le cœur isolé du chien, sur le cœur de grenouille in situ ou isolé et perfusé, soit enfin sur les vaisseaux de grenouille. Cette substance

agit en provoquant une baisse de la pression artérielle du chien ; elle possède en outre une action dépressive sur le myocarde.

L'action de cette substance se différencie donc nettement de celle de l'éphédronne dont elle dérive. En effet l'éphédronne agit en provoquant à la dose de 5 mg. par kilo une hypertension de 4 à 5 cm. de Hg. qui se prolonge de 10 à 15 minutes.

1° Action sur la pression artérielle

Quelles que soient les doses utilisées cette substance ne provoque jamais d'hypertension. Aux doses de 1 à 2 cg. par kilo on observe une chute légère et passagère de la pression artérielle. L'amplitude des pulsations carotidiennes n'est pas modifiée mais leur rythme est légèrement ralenti. Le ralentissement du rythme s'accroît au fur et à mesure que les injections de chlorhydrate de phényl 3, méthylamino 2, butanol 3 sont répétées. Le ralentissement du rythme n'est pas dû uniquement à une action vagale car il persiste et même s'accroît après paralysie des pneumogastriques par l'atropine.

Expérience n° 12. — Chien ♀ de 10 kg. 5 ayant reçu 12 cg. de chloralose par kilo, pression carotidienne de 14 cg. de Hg. Une injection intra-veineuse de 1 mmg. par kilo de chlorhydrate de phényl 3 méthylamino 2 butanol 3 est sans action, une nouvelle injection de 1 cg. produit une hypotension passagère de 1 cm. 1/2 environ de Hg.

Expérience n° 13. — Chien ♀ de 5 kg. 8 ayant reçu 12 cg. de chloralose par kilo, pression carotidienne de 13 cm. de

Hg. fréquence cardiaque 75. Une injection intraveineuse de 2 mmg. par kilo de chlorhydrate de phényl 2 méthylamino 2 butanol 3 reste sans action. Une nouvelle injection de 3 mmg. par kilo en diminue le nombre des pulsations carotidiennes qui sont abaissées à 35. Le chien reçoit alors 1 mmg de sulfate d'atropine. Une injection intraveineuse de 3 mmg. par kilo provoque une légère hypotension passagère de 1 cm. de Hg. qui ne s'accroît pas si on injecte à nouveau 1 cg. par kilo de cet amino alcool.

Expérience n° 14. — Chien ♀ 14 kg. 3 ayant reçu 12 cg. de chloralose par kilo, pression carotidienne de 13 cm. de Hg. pulsations carotidiennes 170 à la minute. Une injection intraveineuse de 1 cgr. par kilo de phényl 3 méthylamino 2 butanol 3 abaisse la pression artérielle qui atteint 11 cm. de Hg. La pression artérielle reprend son allure primitive après 3 minutes environ. Une nouvelle injection de 2 cg. par kilo provoque une hypotension de même ordre de grandeur : pulsations carotidiennes 160 à la minute (Voir figure 6).

2) Action cardiaque

Nous avons étudié l'action cardiaque de cette substance sur le cœur du chien et sur le cœur de grenouille.

a) *Action sur le cœur du chien.* — Le chlorhydrate de phényl 3 méthylamino 2 butanol 3 agit sur le cœur in situ de chien en diminuant l'amplitude auriculaire et ventriculaire. Cette action dépressive a lieu sur l'animal normal ou sur l'animal dont les pneumogastriques sont paralysés par l'atropine. De fortes doses agissent non seulement en diminuant l'amplitude auriculaire et ventriculaire mais aussi en provoquant un important ralentissement du rythme,

Expérience n° 15. — Chien ♀ 14 kg. 3 ayant reçu 12 cg. de chloralose (voir expérience n° 14). Une injection intraveineuse de 1 cg. par kilo de chlorhydrate de phényl 3 méthylamino 2 butanol 3 provoque une diminution légère et très passagère de l'amplitude auriculaire et ventriculaire. Une nouvelle injection intraveineuse de 2 cg. par kilo provoque une diminution plus durable de l'amplitude cardiaque (voir figure 6) et un ralentissement du rythme.

On injecte à l'animal 1 mmg. de sulfate d'atropine. Des injections successives de 2 cg. par kilo provoquent tout à la fois une diminution de l'amplitude cardiaque et de la fréquence.

b) *Action sur le cœur de grenouille.* — Les essais ont été faits sur le cœur de grenouille *in situ* ou perfusé par la méthode de Straub.

Action sur le cœur de grenouille isolé. — Le chlorhydrate de phényl 3 méthylamino 2 butanol 3 agit sur le cœur de grenouille à la dose de 1 à 10 cg. en augmentant primitivement l'amplitude des mouvements cardiaques et en diminuant leur fréquence, puis une action plus toxique se manifeste et l'amplitude diminue tandis que la fréquence devient progressivement de plus en plus faible.

Action sur le cœur de grenouille isolé et perfusé. — L'action de 1 cm³ d'une solution à 1/100 de cet amino-alcool provoque une diminution progressive de l'amplitude des mouvements cardiaques et un ralentissement du rythme, 1 cm³ d'une solution à 5 % provoque une action identique, la mort survient au bout de 1 h. 1/2.

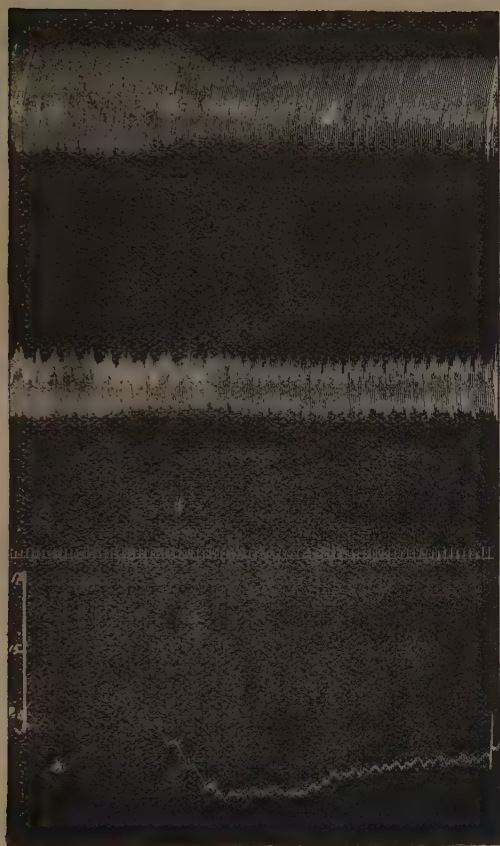


FIG. 6. — *Action du chlorhydrate de phényl-3-méthylamino-2-butanol-3 sur le cœur in-situ de chien.*

De haut en bas, tracé auriculaire, tracé ventriculaire, temps en secondes, pression artérielle.

En + injection intraveineuse de 2 cg. par kilo de chlorhydrate de phényl-3-méthylamino-2-butanol-3.

3) Action vaso-motrice.

L'action vaso-motrice de cette substance ne se manifeste pas par pléthysmographie du rein *in situ*. Nous avons étudié cette action sur les vaisseaux en perfusant le train postérieur de grenouille par la méthode de Tredelenbourg-Laewen.

Perfusion des pattes postérieures de la grenouille. —

L'action vaso-constrictrice du chlorhydrate de phényl 3 méthylamino 2 butanol 3 a été observée par perfusion des pattes postérieures de grenouille. Les résultats obtenus sont relatés dans le tableau n° 3.

TABLEAU N° 3

Perfusion de chlorhydrate de phényl-3-méthylamino-2- butanol-3	Temps en minutes	Nombre de gouttes de Ringer perfusées par minute
Normal	0	7
1 cm ³ à 2 %	1	5
	10	4
1 cm ³ à 2 %	45	3

CHAPITRE V

PHÉNYL 3, MÉTHYLAMINO 2, PENTANOL 3.



La phényl 3 méthylamino 2 pentanol 3 a été obtenu par action du bromure de magnésium éthyle sur le chlorhydrate d'éphédronne $\text{C}^6\text{H}^5\text{-CO-CH} (\text{CH}^3) \text{NH-CH}^3$, HCl. On isole dans cette réaction le chlorhydrate de phényl 3 méthylamino 2 pentanol 3 qui cristallise dans un mélange d'alcool absolu et d'éther anhydre en aiguilles fusibles à 192°. C'est ce chlorhydrate que nous avons utilisé dans nos expériences sur le chien et la grenouille.

Action cardio-vasculaire

Nous avons étudié l'action cardio-vasculaire du chlorhydrate de phényl 3 méthylamino 2 pentanol 3 sur la pression artérielle, sur le cœur du chien *in situ*, sur le cœur de la grenouille *in situ* ou perfusé et enfin sur les vaisseaux du train postérieur de la grenouille.

1) Action sur la pression artérielle.

Cette substance agit comme son homologue inférieur dont l'action est décrite dans le chapitre précédent. Aux doses de 5 mmg. par kilo le chlorhydrate de phényl 3 méthylamino 2 pentanol 3 n'a pas d'action appréciable. Aux doses plus élevées de 10 mmg. on observe une hypotension notable qui se prolonge plus longtemps qu'avec son homologue inférieur.

Expérience n° 16. — Chien ♂ 5 kg. 8 ayant reçu 12 cg. de chloralose par kilo, pression carotidienne de 14 cm. de Hg. Une injection intraveineuse de 2 mg. par kilo de chlorhydrate de phényl 3 méthylamino 2 pentanol 3 ne provoque aucune modification de la pression artérielle ; des injections de 3 mmg. 5 mmg., 1 cg. par kilo provoquent une hypotension de 1 à 2 cm de Hg

Expérience n° 17. — Chien ♂ 13 kg. 3 ayant reçu 12 cg. de chloralose par kilo, pression carotidienne de 10 cm. de Hg, vagues coupés. Une injection de 5 mmg. provoque une faible hypotension, une injection de 1 cg. par kilo amène une baisse de la pression artérielle qui atteint 7 cm. de Hg, et qui se prolonge un certain temps ; une nouvelle injection de 1 cg 5 par kilo amène de nouveau une hypotension durable avec une diminution marquée de la fréquence des pulsations carotidiennes.

2) Action cardiaque.

L'action cardiaque du chlorhydrate de phényl 3 méthylamino 2 pentanol 3 a été étudiée sur le cœur de chien et sur le cœur de grenouille.

a) *Action sur le cœur de chien in situ.* — L'action cardiaque du chlorhydrate de phényl 3 méthylamino 2 pentanol 3 se manifeste par une diminution notable de l'amplitude auriculaire et ventriculaire et un ralentissement important du rythme cardiaque.

Expérience n° 18. — Chien ♂ 13 kg. 3 ayant reçu 12 cg. de chloralose par kilo, pression carotidienne de 10 cm. de Hg. vagues coupés fréquence cardiaque 300 (voir expérience n° 17). Une injection intraveineuse de 5 mmg. par kilo provoque une diminution de l'amplitude cardiaque. Une nouvelle injection de 1 cg par kilo agit de même, enfin, une injection de 1 cg. 5 par kilo diminue notablement l'amplitude cardiaque et ralentit le rythme cardiaque (Fréquence cardiaque : 108).

b) *Action sur le cœur de grenouille.* — Nous avons examiné l'action de cette substance soit sur le cœur in situ soit sur le cœur de grenouille isolé et perfusé.

Action sur le cœur de grenouille, in situ. — Le chlorhydrate de phényl 3 méthylamino 2 pentanol 3 agit sur le cœur in situ de grenouille à la dose de 3 % en augmentant primitivement l'amplitude des mouvements du cœur, puis en diminuant cette amplitude et en ralentissant le rythme. La mort a lieu 1 heure après l'injection.

Action sur le cœur de grenouille isolé et perfusé. — La perfusion du ventricule de cœur de grenouille par la méthode de Straub avec une solution à 1/100 de chlorhydrate de phényl 3 méthylamino 2 pentanol 3 permet d'observer une diminution progressive de l'amplitude

et un ralentissement notable des contractions cardiaques la mort a lieu en 13'. A 2/100 la mort a lieu en diastole presque immédiatement en 15 secondes. A 5 % la mort est immédiate.

3) *Action vaso-motrice.* — L'action vaso-motrice rénale de cette substance est peu importante et l'on constate une très faible diminution du volume du rein.

Nous avons aussi étudié l'action de cet amino-alcool sur les vaisseaux des pattes postérieures de grenouille et nous avons constaté une très faible action vaso-motrice. Les résultats de nos essais sont consignés dans le tableau n° 4.

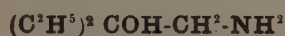
TABLEAU N° 4

Perfusion du chlorhydrate de phényl-3-méthylamino-2- pentanol-3	Temps (minutes)	Nombre de gouttes de Ringer perfusées par minute
Normal	1	10
1 cm ³ à 1 %	7	10
1 cm ³ à 2 %	10	10
1 cm ³ à 2 %	30	5
1 cm ³ à 2 %	35	10

CHAPITRE VI

ETHYL 2, BUTANOL 2, AMINE 1.

SYN : DIÉTHYLÉTHANOLAMINE



L'éthyl 2 butanol 2 amine 1 a été obtenue par action du bromure de magnésium éthylique sur le chlorhydrate de glycolate d'éthyle $C^2H^5COO-CH^2NH^2HCl$ (1). On isole facilement dans cette réaction le chlorhydrate d'éthyl 2 butanol 2 amine 1 qui cristallise dans un mélange d'alcool absolu et d'éther anhydre et qui est fusible à 136°. C'est ce chlorhydrate que nous avons utilisé dans nos expériences de pharmacodynamie sur le chien, le cobaye, la grenouille et la souris.

Action cardio-vasculaire

Nous avons étudié l'action de cette substance sur la pression artérielle et le cœur du chien, sur le cœur de

(1) Le dérivé benzoylé de cet amino-alcool fusible à 104° a été préparé par Thomas et Bettzieche, Zeit f. phys., 140, p 244, (1924).

grenouille in situ et isolé et sur les vaisseaux des pattes postérieures de grenouille.

Cette substance se caractérise par sa très légère action sur la pression artérielle qui, aux doses de 1 à 2 cg., est un peu diminuée, par sa faible action sur le myocarde et surtout par son important pouvoir vaso-constricteur sur les vaisseaux de grenouille et de cobaye, ainsi que par sa faible toxicité sur la souris.

1) Action sur la pression artérielle

Aux faibles doses de 1 à 10 mmg. ce produit n'a pas d'action sur la pression artérielle. Aux doses plus élevées de 10 à 20 mmg. on observe une hypotension légère et sans modification apparente de l'amplitude des contractions carotidiennes qui, peu à peu, ont cependant un rythme un peu ralenti.

Expérience n° 19. — Chien ♂ de 5 k. ayant reçu 12 centigr. de chloralose et 1 mmg. de sulfate d'atropine. Pression carotidienne : 10 cm. de Hg., pulsations carotidiennes 109 par minute, respiration, 15 par minute. Une injection intraveineuse de 2 mmg. par kilo de chlorhydrate de diéthyléthanamine, suivie d'une nouvelle injection de 5 mmg. par kilo est sans action. Une nouvelle injection de 1 cg. par kilo provoque une hypotension de $1/2$ cm. de Hg., une injection de 2 cg. par k. amène une baisse de la pression artérielle de 1 cm. $1/2$ de Hg. (Voir Fig. 7). Les pulsations carotidiennes sont abaissées à 84 par minutes.

Expérience n° 20. — Chien de 19 k. ayant reçu 12 centigr. de chloralose par kilo pression carotidienne de 15 cm. de Hg.

Des injections intraveineuses successives de 1 à 2 cg. par kilo de chlorhydrate de diéthyléthanamine provoquent une faible hypotension passagère sans modification de l'amplitude

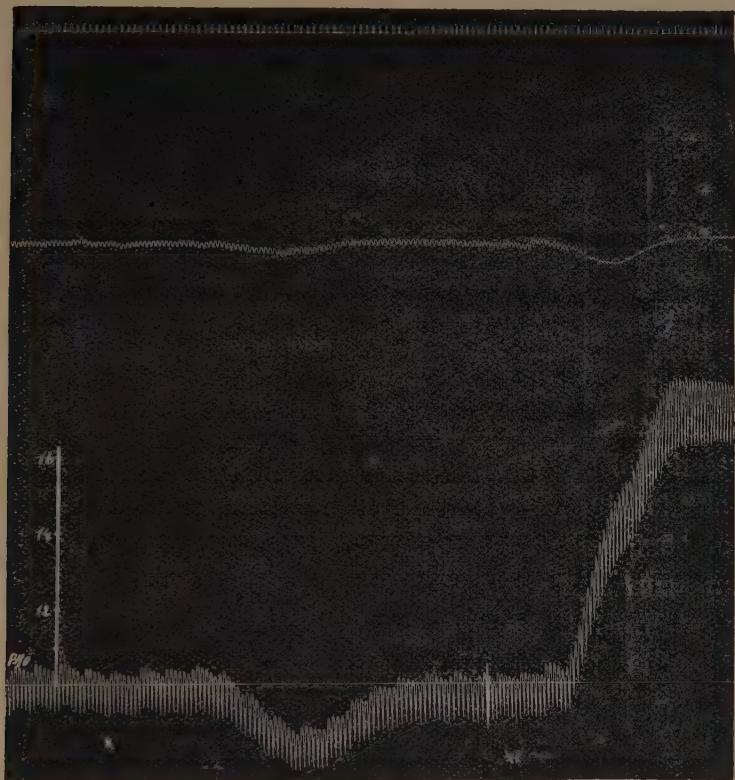


FIG. 7. — Action du chlorhydrate d'éthyl-2-butanol-2-amine-1 sur la pression artérielle et le volume du rein.

Chien de 5 kg. ayant reçu 1 mmg. d'atropine.

De haut en bas, temps en secondes, tracé oncographique du volume du rein, pression carotidienne. En + injections successives de 2 cg. par kilo de chlorhydrate d'éthyl-2-butanol-2-amine-1 et de 2 cm³ de chlorhydrate d'adrénaline à 1/100.000.

des pulsations carotidiennes. Après injection à l'animal de 1 mmg. de sulfate d'atropine on observe de même une légère et passagère hypotension.

2) Action cardiaque

L'action cardiaque de la diéthyléthanolamine a été étudiée sur le chien et la grenouille.

a) *Action sur le cœur du chien.* — Le chlorhydrate de diéthyléthanolamine semble aux doses de 20 à 50 cg. par kilo sans action sur le muscle cardiaque de chien.

Expérience n° 21. — Chien ♂ de 19 k. ayant reçu 12 cg. par kilo de chloralose. Des injections intraveineuses de 10, 20 mmg. par kilo de cette substance ne produisent aucune action sur les contractions auriculaires et ventriculaires. Des doses répétées de 20 mmg. suivies d'une injection de 50 mg. par kilo provoquent une très légère diminution de la fréquence cardiaque. Les résultats sont les mêmes après que l'on a paralysé les pneumogastriques par injection de 1 mmg. de sulfate d'atropine.

b) *Action sur le cœur de grenouille.* — Nous avons étudié l'action de cette substance sur le cœur de grenouille in situ ou isolé et perfusé.

Action sur le cœur de grenouille in situ. — Le chlorhydrate de diéthyléthanolamine agit peu sur le cœur de grenouille. Il diminue progressivement l'amplitude des contractions cardiaques ainsi que la fréquence à la dose de 5 %.

Action sur le cœur de grenouille isolé et perfusé. — Cette substance agit sur le cœur de grenouille isolé et

perfusé. A 1/100 elle diminue, après une heure l'amplitude des contractions et ne provoque la mort qu'après 6 heures. A 5/100 la mort a lieu immédiatement en diastole.

3) Action vaso-motrice

L'action vaso-motrice du chlorhydrate de diéthyléthanolamine est peu importante sur le rein. (Voir Fig. 7).

Perfusion des pattes postérieures de grenouille. — Cette substance agit sur les vaisseaux de grenouille en provoquant une vaso-contriction importante. Ces résultats sont résumés dans le tableau 5.

TABLEAU N° 5

Perfusion du chlorhydrate de diéthyléthanolamine	Temps (minutes)	Nombre de gouttes de Ringer, perfusées par minute
Normal	0	12
1 cm ³ à 5 %	1	12
	2	6
	3	4
	4	1
1 cm ³ à 5 %	5	0
	10	1

b) *Perfusion des pattes postérieures du cobaye.* — La perfusion des pattes postérieures du cobaye au moyen d'une solution à 1 % de chlorhydrate de diéthyléthanolamine dans le Ringer provoque une notable vaso-contriction.

Expérience n° 22. — Cobaye ♂ 590. La perfusion s'effectue sous 4 cm. de Hg., la température du Ringer perfusé est de 39° ; les résultats obtenus sont résumés dans le tableau n° 6,

TABLEAU N° 6

Perfusion du chlorhydrate de diéthyléthanamine	Temps (minute)	Nombre de gouttes de Ringer perfusées par minute
Normal	0	97
1 cm ³ à 1 %	1	97
	12	82
1 cm ³ à 1 %	24	2
	30	34
	53	35

Expérience n° 23. — Cobaye ♀ de 810 gr. La perfusion s'effectue sous 4 cm. de Hg. La température est de 39°. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau n° 7.

TABLEAU N° 7

Perfusion de chlorhydrate du diéthyléthanamine	Temps (minutes)	Nombre de gouttes de Ringer perfusées par minute
Normal	0	44
1 cm ³ à 1 %	1	44
	2	28
	3	38
1 cm ³ à 1/100	10	41
	11	39
	12	25
	13	9
	14	11

Toxicité

Nous avons étudié l'action toxique de cette substance sur la souris blanche.

Expérience n° 24. — Souris de 16 gr. 3 injectée par voie intramusculaire avec une solution de chlorhydrate de diéthyléthanamine à la dose de 10 cg. par kilo. Cet animal ne présente au niveau de l'injection ni érythème, ni papule, ni chute de poils, ni escarre. Elle ne semble nullement malade et est en parfait état deux mois après l'expérience.

2° Souris de 20 gr. injectée par voie intramusculaire avec une solution de chlorhydrate de diéthyléthanamine à la dose de 20 cg. par kilo. Cet animal est en parfait état deux mois après l'expérience.

3° Souris de 23 gr. 7 injectée par voie intramusculaire avec une solution de chlorhydrate de diéthyléthanamine à la dose de 1 gr. par kg. survit après 15 jours.

4° Souris de 23 gr. 4 reçoit 0 gr. 50 de chlorhydrate de diéthyléthanamine puis 30 minutes après 2 gr. du même produit par kilo. L'animal meurt 26 heures après les 2 injections.

CHAPITRE VII

PROPYL 2, PENTANOL 2, AMINE 1.

SYN : DIPROPYLÉTHANOLAMINE



Le propyl 2 pentanol 2 amine 1 a été préparé par action du bromure de magnésium propyle sur le chlorhydrate de glycolate d'éthyle $C^2H^5COOCH^2-NH^2HCl$. On isole facilement dans cette réaction le chlorhydrate de propyl 2 pentanol 2 amine 1 qui cristallise dans un mélange d'alcool absolu et d'éther anhydre et fond à 134-135°. C'est ce chlorhydrate que nous avons utilisé dans nos essais sur le chien et la grenouille.

Action cardio-vasculaire

Nous avons étudié l'action cardio-vasculaire de cette substance tout à la fois sur la pression artérielle et le cœur de chien et sur le cœur de grenouille *in situ* ou isolé et perfusé.

Cette substance se caractérise par son action hypotensive sur la pression artérielle et dépressive sur le myocarde.

1° Action sur la pression artérielle.

Cette substance manifeste aux petites doses de 1 à 2 mmg. par kilo une action hypotensive plus importante et plus durable que son homologue inférieur la diéthyléthanolamine.

Expérience 25. — Chien ♀ de 5 kg. ayant reçu 12 centigrammes de chloralose par kilo et 1 mmg. de sulfate d'atropine, pression carotidienne 10 cm. de Hg. Une injection intraveineuse de 2 mmg. de chlorhydrate de dipropyléthanolamine provoque une baisse de la pression artérielle de 1/2 cm. de Hg. Une nouvelle injection de 5 mmg. par kilo puis de 1 cg. par kilo amène une hypotension de 3 cm. de Hg. qui se prolonge pendant plus de 10 minutes. Les pulsations carotidiennes sont considérablement ralenties.

2) Action cardiaque.

L'action cardiaque du chlorhydrate du dipropyléthanolamine a été étudiée sur le cœur du chien et sur le cœur de grenouille in situ ou isolé et perfusé.

a) *Action sur le cœur de chien.* — Le chlorhydrate de dipropyléthanolamine agit sur le cœur de chien en diminuant l'amplitude auriculaire et ventriculaire et en ralentissant la fréquence cardiaque aux doses de 10 à 20 mmgr. par kilog.

Action sur le cœur de grenouille in situ. — On observe

avec cette substance, à la dose de 1 cg., une augmentation de l'amplitude et un ralentissement du rythme, suivi, si l'on injecte une nouvelle dose, d'une diminution progressive de l'amplitude jusqu'à la mort du cœur.

Action sur le cœur de grenouille isolé et perfusé. — Perfusé avec une solution de 1 à 5 % le cœur de grenouille a des pulsations dont l'amplitude devient de plus en plus petite mais dont la fréquence reste toujours aussi rapide.

3) Action vaso-motrice.

L'action vaso-motrice rénale n'est pas décelable par la méthode pléthysmographique. Nous avons alors étudié l'action de cette substance sur les vaisseaux des pattes postérieures de grenouille.

Perfusion des pattes postérieures de grenouille. — Le chlorhydrate de propyléthanolamine agit sur les vaisseaux de grenouille en provoquant de la vaso-constriction. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau n° 8.

TABLEAU N° 8

Perfusion de chlorhydrate du dipropyléthanolamine	Temps (minutes)	Nombre de gouttes perfusées par minute
Normal	0	38
1 cm ³ à 1 %	1	38
	2	26
	3	16
	5	15
	10	15

CHAPITRE VIII

DIBENZYLÉTHANOLAMINE.



La dibenzyléthanoline a été préparée (1) par action du chlorure de magnésium benzyle sur le chlorhydrate de glycolate d'éthyle $\text{C}^2\text{H}^5\text{COO-CH}^2\text{NH}^2\text{HCl}$. On isole facilement dans cette réaction la dibenzyléthanoline fusible à 114° dont le chlorhydrate cristallise et fond à 177° . C'est ce chlorhydrate que nous avons utilisé dans nos expériences de pharmacodynamie sur le chien et la grenouille.

Action cardio-vasculaire

Nous avons étudié l'action cardio-vasculaire du chlorhydrate de dibenzyléthanoline sur la pression artérielle et sur le cœur in situ du chien, sur le cœur de

(1) Cette substance a été préparée antérieurement par THOMAS et BETT-
ZIECHER.

grenouille in situ ou isolé et perfusé et sur les vaisseaux des pattes postérieures de la grenouille.

Cette substance paraît beaucoup plus active et plus toxique que ses homologues inférieurs. Elle se caractérise par une importante action hypotensive, une action dépressive considérable et une action vaso-constrictive.

1) Action sur la pression artérielle.

Le chlorhydrate de dibenzyléthanolamine agit sur la pression artérielle du chien en provoquant une baisse importante et durable.

Expérience n° 27. — Chien ♀ 9 kg. 8 ayant reçu 12 centigr. de chloralose par kilo, pression carotidienne 6, pulsations carotidiennes 112 par minute. Une injection de 2 mmg. par kilo produit une faible hypotension de 1 cm. de Hg., une nouvelle injection de 5 mmg par kilo provoque une hypotension de 3 cm. de Hg., une injection de 1 cg. par kilo provoque une hypotension de 5 cm. de Hg. qui se prolonge pendant plus de vingt minutes.

2) Action cardiaque.

Nous avons étudié l'action du chlorhydrate de dibenzyléthanolamine sur le cœur du chien et sur le cœur de grenouille.

a) *Action sur le cœur du chien.* — Nous avons observé une action dépressive sur le myocarde avec diminution durable de l'amplitude des contractions auriculaires et ventriculaires et ralentissement du rythme.

Expérience n° 28. — Chien ♂ 9 kg. ayant reçu 12 centigr. de chloralose par kilo et 1 mmg. de sulfate d'atropine. Une injection intraveineuse de 2 mmg. par kilo provoque un ralentissement du rythme cardiaque. Une nouvelle injection de 5 mmg. par kilo diminue l'amplitude de l'oreillette et ralentit définitivement les pulsations cardiaques. Enfin une dose de 1 cg. par kilo amène de l'arythmie et un ralentissement considérable de la fréquence cardiaque.

Action sur le cœur de grenouille. — L'action de cette substance a été étudiée sur le cœur *in situ* ou isolé et perfusé par la méthode de Straub.

Action sur le cœur de grenouille in situ. — Aux doses de 1/200 à 2/100 on observe une augmentation de l'amplitude suivie d'un ralentissement du rythme, puis d'une diminution de l'amplitude et de la mort qui se produit dans un temps variable suivant la concentration. (Voir tableau n° 8).

TABLEAU N° 8

Doses	Temps nécessaire pour la mort systolique du cœur.
1/200	25 minutes
3/200	50 —
2/100	60 —

b) *Action sur le cœur de grenouille isolé et perfusé par la méthode de Straub.* — On observe l'arrêt du cœur dans un temps variable suivant la concentration. Cet arrêt est précédé d'une diminution de l'amplitude, d'un ralentissement considérable du rythme et d'arythmie. (Voir fig. 8).

ACTION VASO-MOTRICE. — L'action vaso-motrice de cette substance très vaso-motrice a été étudiée sur les vais-

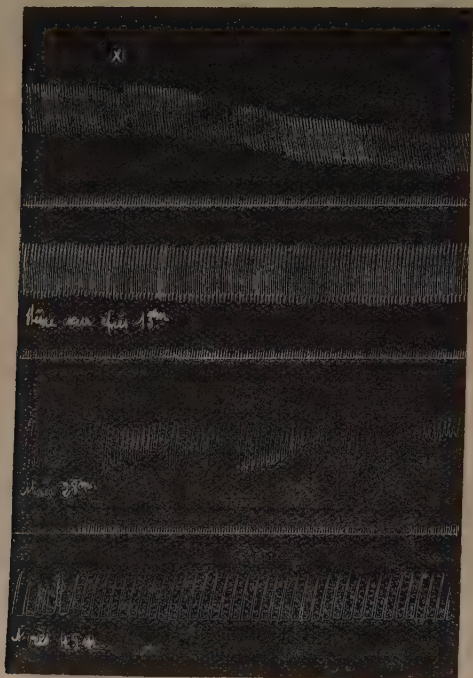


FIG. 8. — *Action du chlorhydrate de dibenzyléthanoline sur le cœur de grenouille isolé et perfusé par la méthode de Straub.*

De haut en bas, tracé des pulsations cardiaques, temps en secondes. 2^e ligne, même cœur après 15 minutes, temps en secondes. 3^e ligne, même cœur après 28 minutes, temps en secondes. 4^e ligne, même cœur après 48 minutes.
En + injection de 1 cm³ d'une solution de dibenzyléthanoline à 2 %.

seaux des pattes postérieures de grenouille. Les résultats obtenus sont résumés dans les tableaux nos 9 et 10.

TABLEAU N° 9

Perfusion de chlorhydrate de dibenzyléthanolamine	Temps	Nombre de gouttes de Ringer perfusées par minute
1° Normal.....	0	29
1 cm ³ à 1/1000.....	1	22
	2	6
	3	1
2° Normal.....	0	36
1 cm ³ à 1/500.....	1	0
	50	4
	51	6

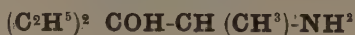
TABLEAU N° 10

La perfusion a été effectuée sous une pression de 2 cm 5 de Hg.

Perfusion de chlorhydrate de dibenzyléthanolamine	Temps (minutes)	Nombre de gouttes de Ringer perfusées par minute
Normal.....	0	10
1 cm ³ à 2/100.....	1	6
	2, 3, 4	3
	6	3
	7	3
	10, 12	3
	13, 16	4
	17	7
	47	7

CHAPITRE IX

ETHYL 3, PENTANOL 3, AMINE 2.



L'éthyl 3 pentanol 3 amine 2 a été obtenue par action de bromure de magnésium éthyle sur le chlorhydrate d'alanine, éther $\text{C}^2\text{H}^5\text{-CH COO (NH}^2\text{) CH}^3$ (1). On isole sans trop de difficulté le chlorhydrate d'éthyl 3 pentanol 3 amine 2 qui cristallise dans un mélange d'alcool absolu et d'éther anhydre et qui fond à 143-144°. C'est ce chlorhydrate que nous avons utilisé dans nos essais sur le chien, le cobaye et la grenouille.

Action cardio-vasculaire

Nous avons examiné l'action cardio-vasculaire du chlorhydrate d'éthyl 3 pentanol 3 amine 2 sur la pression artérielle du chien sur le cœur in situ du chien, sur

(1) Le dérivé benzoylé de cet amino-alcool fusible à 104-105° a été antérieurement préparé par THOMAS et BETZIECH (*loc. cit.*).

le cœur de grenouille in situ ou isolé et perfusé ainsi que sur les vaisseaux des pattes postérieures de cobaye.

Le chlorhydrate d'éthyl 3 pentanol 3 amine 2 a une action pharmacodynamique différente de celle de son homologue inférieur la diéthyléthanolamine. Elle agit sur la pression artérielle du chien qu'elle abaisse, elle déprime le myocarde et provoque une vaso-dilatation des vaisseaux in situ du cobaye.

1) Action sur la pression artérielle.

Cette substance provoque de l'hypotension. L'amplitude des contractions est un peu augmentée, leur rythme est très ralenti même après paralysie des pneumogastriques par le sulfate d'atropine.

Expérience n° 28. — Chien ♀ de 5 kg. ayant reçu 12 centigr. de chloralose par kilo pression carotidienne de 10 cm. de Hg., pulsations carotidiennes 85 par minute. Une injection intraveineuse de 2 mmg. par kilo de chlorhydrate d'éthyl 3 pentanol 3 amine 2 est sans influence sur la pression artérielle. On injecte 5 mmg. par kilo et l'on observe une légère hypotension de 1 cm. de Hg., hypotension d'ailleurs passagère avec augmentation de l'amplitude des contractions carotidiennes et ralentissement du rythme (64). Après injection de 1 mmg. de sulfate d'atropine on n'observe pas de modification dans l'action de cette substance sur la pression artérielle du chien.

Expérience n° 29. — Chien ♂ 10 k. ayant reçu 12 centig. de chloralose par kilo. Pression carotidienne 13 cm. de Hg. Pulsations carotidiennes 90 par minute. Des injections suc-

cessives de 2 mg., 5 mg. provoquent une hypotension extrêmement faible et fugace avec augmentation de l'amplitude des contractions carotidiennes et ralentissement du rythme (80). Après injection de 1 mmg. de sulfate d'atropine, une injection de 1 cg. par kilo provoque une hypotension de 1 cm. à 1 cm. $1/2$ de Hg. (Voir fig. 9).

2) Action cardiaque.

L'action cardiaque du chlorhydrate d'éthyl 3, pentanol 3, amine 2 a été étudiée sur le cœur de chien in situ et sur le cœur de grenouille.

a) *Action sur le cœur du chien in situ.* — Le chlorhydrate d'éthyl 3, pentanol 3, amine 2 a sur le myocarde, une action extrêmement faible. Les doses de 5 mmg. à 1 cg. par kilo n'ont sur les contractions auriculaires et ventriculaires aucune action.

Expérience n° 30. — Chien ♂ 10 kg. ayant reçu 12 centig. de chloralose par kilo, pression carotidienne 13 cm. de Hg. (Voir expérience n° 20). Les injections intraveineuses de 2 mmg. et de 5 mmg. par kilo n'ont aucune action sur les contractions cardiaques. Après injection de 1 mmg. de sulfate d'atropine les doses de 5 mmg. et de 10 mmg. par kilo n'ont aucune action (Voir fig. 9).

b) *Action sur le cœur de grenouille.* — L'action de cette substance sur le cœur de grenouille a été étudiée sur un cœur in situ ou perfusé.

Action sur le cœur de grenouille in situ. — Le chlorhydrate d'éthyl 3, pentanol 3, amine 2 agit sur le cœur de



FIG. 9. — *Action du chlorhydrate d'éthyl-3-pentanol-3-amine-2 sur le cœur et la pression artérielle du chien.*

Chien ♂ de 10 kg. ayant reçu 1 mmg. d'atropine.
De haut en bas, temps en secondes, tracé auriculaire, tracé ventriculaire, pression carotidienne. En + injection de 1 cg. de chlorhydrate d'éthyl-3-pentanol-3-amine-2.

grenouille en diminuant l'amplitude des contractions cardiaques et en ralentissant leur rythme.

Action sur le cœur de grenouille isolé ou perfusé. — Cette substance agit sur le cœur de grenouille isolé ou perfusé en augmentant l'amplitude des contractions qui peuvent atteindre trois fois leur hauteur primitive, et en diminuant le rythme.

Expérience n° 31. — On perfuse l'oreillette d'un cœur isolé avec une solution d'amino-alcool dans le Ringer à 1 %. Les contractions qui étaient de 40 à la minute sont réduites à 28 après 3 minutes mais leur amplitude a doublé. On change après 20 minutes le liquide de perfusion et on le remplace par une solution à 5 %. Après 20 minutes l'amplitude des contractions est triple de l'amplitude primitive et leur fréquence est de 12 par minute. Enfin après 50 minutes, la fréquence est de 8 et le cœur devient arythmique.

3) Action vaso-motrice.

L'action vaso-motrice a été étudiée soit sur le rein, soit sur les vaisseaux des pattes postérieures de grenouille et de cobaye.

a) *Action vaso-motrice rénale.* — Cette action a été étudiée par pléthysmographie in situ et nous avons constaté que le chlorhydrate d'éthyl 3, pentanol 3, amine 2 manifeste une action vaso-constrictrice rénale peu importante.

b) *Perfusion des pattes postérieures de cobaye.* — Cet amino alcool sur les vaisseaux de cobaye a une action vaso-dilatatrice passagère qui peut dans certains cas être suivie d'une action vaso-constrictrice.

TABLEAU N° 11

Injection de chlorhydrate d'éthyl-3-pentanol-3-amine-2	Temps en minutes	Nombre de gouttes
Normal	0	94
1 cm ³ à 1 %	1	99
	2	100
	3	97
	4	101
	5	102
	6	104
	7	101
	8	95
	9	98
1 cm ³ à 1 %	10	98
	11	99
	12	100
	13	103
	14	98
	15	100
	16	97
	17-18	100
	25	97
1 cm ³ à 2 %	26	101
	27	93
	28	91
	29	96
	30-31-32-33-34	90
	41	98
	42	94
1 cm ³ à 3 %	43	106
	44	113
	45	115
	46	110
	47	108
	48-49	107
1 cm ³ à 3 %	50	110
	51	112
	52	110
	54	113
	55	105
	56	108

Expérience n° 32. — Cobaye ♂ 720 gr. La perfusion est effectuée sous une pression de 4 cm. de Hg. La température du liquide perfusé est de 40°. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau n° 11.

Expérience n° 33. — Cobaye 590 gr. La perfusion est effectuée sous une pression de 4 cm. la température du liquide perfusé est 40 à 41°. Les résultats sont résumés dans le tableau n° 12.

TABLEAU N° 12

Perfusion de chlorhydrate d'éthyl-3-pentanol-3-amine-2	Temps en minutes	Nombre de gouttes
Normal	0	104
1 cm ³ à 1/100	1	124
	13	110
1 cm ³ à 1/100	14	115
	22	115
1 cm ³ à 5 %	37	27

CHAPITRE X

RELATIONS ENTRE LA CONSTITUTION CHIMIQUE DE QUELQUES AMINO-ALCOOLS ET LEUR ACTIVITÉ PHARMACODYNAMIQUE.

Afin de préciser les rapports qui existent entre la constitution chimique et l'action pharmacodynamique des quelques amino-alcools, nous avons réuni dans les tableaux n^{os} 13 et 14 afin de les mieux comparer, les résultats que nous avons pu obtenir et que nous avons exposés en détail ci-dessus et ceux qui ont été trouvés par différents auteurs en ce qui concerne les substances homologues ou isologues de celles que nous avons étudiées.

Dans le tableau n^o 13 nous avons divisé les substances examinées en trois groupes dérivant soit de l'amino-acétophénone, soit du phényl, méthyl-amino-éthanone, soit enfin de l'éphédron.

Les résultats exposés ci-après permettent de conclure que dans chacune des trois séries étudiées les propriétés hypertensives disparaissent et la toxicité cardia-

TABLEAU N° 13

	Action obtenue avec de faibles doses sur la pression artérielle	Action obtenue avec de fortes doses sur la pression artérielle
I. Dérivés de l'Aminoacétophénone $C^6H^5-CHOH-CH^2-NH^2$ $C^8H^{13}ON$ $\begin{matrix} C^6H^5 \\ CH^3 \end{matrix} \rangle COH-CH^2-NH^2$ $C^9H^{13}ON$ $\begin{matrix} C^6H^5 \\ C^2H^3 \end{matrix} \rangle COH-CH^2-NH^2$ $C^{10}H^{13}ON$	Hypertension Hypertension Pas d'action	Hypertension Hypotension Hypotension
II. Dérivés (1) de la Phényl-1- Méthylamino-éthanone 1 $C^6H^5-CHOH-CH^2-NH-CH^3$ $C^9H^{13}ON$ $\begin{matrix} C^6H^5 \\ CH^3 \end{matrix} \rangle COH-CH^2-NH-CH^3$ $C^{10}H^{13}ON$	Hypertension Pas d'action	Hypotension Hypotension
III. Dérivés de l'éphédron $C^6H^5-CHOH-CH (CH^3) NH-CH^3$ $C^{10}H^{13}ON$ $\begin{matrix} C^6H^5 \\ CH^3 \end{matrix} \rangle COH-CH (CH^3) NH-CH^3$ $C^{11}H^{13}ON$ $\begin{matrix} C^6H^5 \\ C^2H^5 \end{matrix} \rangle COH-CH (CH^3) NH-CH^3$ $C^{12}H^{13}ON$	Hypertension Hypotension Hypotension	Hypotension Hypotension Hypotension

(1) Ces produits ont été préparés par M. FOURNEAU.

TABLEAU N° 44

	Action observée aux faibles doses			Action observée aux fortes doses		
	Pression	Cœur	Visseaux	Pression	Cœur	Visseaux
$(C^2H^5)_2COH-CH^2-NH^2$ $C^6H^{15}ON$	Pas d'action	Pas d'action	Vasocons- triction	Hypoten- sion	Dépression	Vasocons- triction
$(C^3H^7)_2COH-CH^2-NH^2$ $C^8H^{19}ON$	Hypoten- tion	Dépression	Vasocons- triction	Hypoten- sion	Dépression	Vasocons- triction
$(C^3H^7)_2COH-CH^2-NH^2$ $C^{16}H^{19}ON$	Hypoten- tion	Dépression	Vasocons- triction	Hypoten- sion	Dépression	Vasocons- triction
$(C^3H^7)_2COH-CH(CH^3)-NH^2$ $C^8H^{17}ON$	Hypoten- sion	Dépression	Vasocons- triction	Hypoten- sion	Dépression	Vasocons- triction

que s'exagère au fur et à mesure que le poids moléculaire des homologues envisagés augmentent.

Dans le tableau 14 nous avons réuni les résultats obtenus avec quelques amino-alcools de la série acyclique dérivés de l'éthanolamine.

Il résulte de ces expériences que la toxicité cardiaque de ces substances augmente avec leur poids moléculaire.

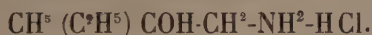
CONCLUSIONS

Il a été préparé dans le but d'étudier et de comparer leur activité pharmacodynamique les huit chlorhydrates d'amino-alcools suivants :

Le chlorhydrate de phényl 2, propanol 2 amine 1 :



Le chlorhydrate de phényl 2, butanol 2, amine 1 :



Le chlorhydrate de phényl 3, méthyl amino 3, butanol 2 : $C^6H^5 (CH^3) COH-CH (CH^3) NHCH^3-HCl$.

Le chlorhydrate de phényl 3, méthyl amino 2, pentanol 3, $C^6H^5 (C^3H^5) COH-CH (CH^3) NHCH^3-HCl$.

Le chlorhydrate d'éthyl 2, butanol 2 amine 1 :



Le chlorhydrate de propyl 3, pentanol 2, amine 1 :



Le chlorhydrate de dibenzyl éthanolamine :



Le chlorhydrate d'éthyl 3, pentanol 3, amine 2 :



L'action cardio-vasculaire de ces huit substances a été étudiée sur la pression artérielle du chien, sur le

cœur du chien in situ sur le cœur de grenouille in situ ou isolé et perfusé, sur les vaisseaux des pattes postérieures de grenouille et de cobaye.

Nous résumerons brièvement ci-dessous les résultats obtenus.

Pour plus de clarté nous avons réuni les substances étudiées en trois groupes suivant les produits dont elles dérivent : aminoacétophénone, éphédronne, éthanolamine.

1. — Substances dérivées de l'aminocétophénone. —

Le chlorhydrate de phényl 2, propanol 2, amine 1. $C^6H^5(CH^3)COH-CH^2-NH^2-HCl$ est le seul parmi les substances étudiées qui agit sur la pression artérielle du chien en provoquant de l'hypertension. Celle-ci peut, à certain point de vue, être comparée à celle que produit l'éphédrine synthétique. Mais cette substance se caractérise par sa faible action vagale et par sa faible action vaso-motrice.

Son homologue supérieur, le chlorhydrate de phényl 2, butanol 2, amine a peu d'action sur la pression artérielle à petites doses ; à fortes doses il provoque de l'hypotension.

2. — Substances dérivées de l'éphédronne. — Le chlorhydrate de phényl 8, méthylamino, 2 butanol et son homologue supérieur agissent sur la pression artérielle en provoquant de l'hypotension. Celle-ci est d'autant plus importante que la substance utilisée a un poids moléculaire plus élevé.

L'action de ces substances est nettement distincte de celle que produit l'éphédron dont ils dérivent.

3. — Substances dérivées de l'éthanolamine. a) *Dérivés du glyocolle.* — La diéthyl-éthanolamine se caractérise par sa faible toxicité sur le myocarde et son important pouvoir vaso-constricteur. Ses homologues paraissent être d'autant plus toxiques que leur poids moléculaire est plus élevé.

b) *Dérivé de l'alanine.* — Le chlorhydrate d'éthyl 3, pentanol 3, amine 2 agit sur la pression artérielle en provoquant de l'hypotension. Il se caractérise par son action vaso-dilatatrice sur les vaisseaux de cobaye.

Vu, le Doyen,
RADAIS.

Vu, le Président de la thèse
GORIS.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	7
CHAPITRE I. — Description des différentes techniques utilisées	13
CHAPITRE II. — Phényl 2, Propanol 2, Amine 1.....	23
CHAPITRE III. — Phényl 2, Butanol 2, Amine 1	35
CHAPITRE IV. — Phényl 3, Méthylamino 2, Butanol 3..	39
CHAPITRE V. — Phényl 3, Méthylamino 2, Pentanol 3.....	45
CHAPITRE VI. — Ethyl 2, Butanol 2, Amine 1	49
CHAPITRE VII. — Propyl 2, Pentanol 2, Amine 1.....	56
CHAPITRE VIII. — Dibenzylethanolamine.....	59
CHAPITRE IX. — Ethyl 3, Pentanol 3, Amine 2	64
CHAPITRE X. — Relations entre la constitution chimique de quelques amino alcools et leur activité pharmacodynamique	71
CONCLUSIONS	75

1929. Saint-Amand (Cher) — Imprimerie A. CLERC

